

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-525238

(P2003-525238A)

(43) 公表日 平成15年8月26日 (2003.8.26)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 K 45/06		A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
31/4709		31/4709	4 C 0 8 6
31/519		31/519	
31/7048		31/7048	
A 6 1 P 35/00		A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 64 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2001-563095(P2001-563095)	(71) 出願人	ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナム ローゼ・フエンノートシャツプ JANSEN PHARMACEUT I CA NAAMLOZE VENNOOT SCHAP
(86) (22) 出願日	平成13年2月26日 (2001.2.26)		ベルギー・ビー-2340-ビールセ・トゥル ンホウトセバーク30
(85) 翻訳文提出日	平成14年8月15日 (2002.8.15)	(72) 発明者	リバク, メアリー・エレン・マーガレット アメリカ合衆国ニュージャージー州08560 ティタスビル・トレントン・ハーバート ロード1125・ジヤンセン・ファーマシュー チカ・インコーポレーテッド
(86) 国際出願番号	P C T / E P 0 1 / 0 2 1 6 7	(74) 代理人	弁理士 小田島 平吉
(87) 国際公開番号	W O 0 1 / 0 6 4 1 9 8		最終頁に続く
(87) 国際公開日	平成13年9月7日 (2001.9.7)		
(31) 優先権主張番号	0 0 2 0 0 6 9 5 . 5		
(32) 優先日	平成12年2月29日 (2000.2.29)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (E P)		

(54) 【発明の名称】 抗腫瘍性ボドフィロトキシン誘導体とのファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤組み  
合わせ剤

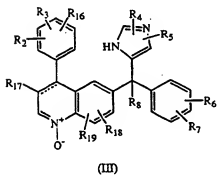
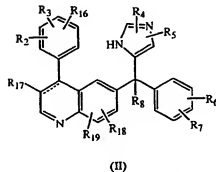
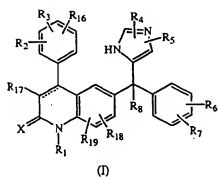
## (57) 【要約】

本発明は、腫瘍細胞の増殖を阻害しそして癌の治療において有用であるファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤と抗腫瘍性ボドフィロトキシン誘導体との組み合わせ剤に関する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 抗腫瘍性ポドフィロトキシン誘導体および下記の式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）および（IX）の化合物：

## 【化1】



それらの製薬学的に許容できる酸または塩基付加塩および立体化学的異性体形、

〔式中、

点線は任意の結合を表し；

Xは酸素または硫黄であり；

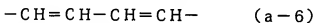
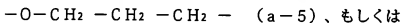
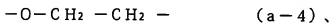
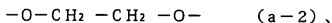
R<sup>1</sup> は、水素、C<sub>1</sub>-12アルキル、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-6 アルキル、キノリニルC<sub>1</sub>-6 アルキル、ピリジルC<sub>1</sub>-6 アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>1</sub>-6 アルキルオキシC<sub>1</sub>-6 アルキル、モノ-もしくはジ（C<sub>1</sub>-6 アルキル）アミノC<sub>1</sub>-6 アルキル、アミノC<sub>1</sub>-6 アルキル、

または式-A1k<sup>1</sup>-C(=O)-R<sup>9</sup>、-A1k<sup>1</sup>-S(O)-R<sup>9</sup> もしくは -A1k<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>9</sup> の基であり

(式中  $Alk^1$  は  $C_{1-6}$  アルカンジールであり；

$R^9$  はヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、アミノ、 $C_{1-8}$  アルキルアミノまたは  $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニルで置換された  $C_{1-8}$  アルキルアミノである)；

$R^2$ 、 $R^3$  および  $R^{16}$  は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、アミノ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、モノもしくはジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$   $C_{1-6}$  アルキル、 $Ar^2$  オキシ、 $Ar^2$   $C_{1-6}$  アルキルオキシ、ヒドロキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、 $C_{2-6}$  アルケニル、4, 4-ジメチルオキサゾリルであり；または隣接する位置にある場合に、 $R^2$  および  $R^3$  は一緒になって式

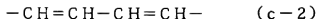


の二価基を形成してもよく；

$R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ独立して水素、ハロ、 $Ar^1$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、アミノ、ヒドロキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキル  $S(O)$   $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{1-6}$  アルキル  $S(O)_2$   $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R^6$  および  $R^7$  はそれぞれ独立して水素、ハロ、シアノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $Ar^2$  オキシ、トリハロメチル、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノであるか、または隣接する位置にある場合に、 $R^6$  および  $R^7$  は一緒になって式





の二価基を形成してもよく；

$\text{R}^8$  は水素、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、シアノ、ヒドロキシカルボニル、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、シアノ $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、カルボキシ $\text{C}_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ $\text{C}_{1-6}$  アルキル、アミノ $\text{C}_{1-6}$  アルキル、モノ-もしくはジ( $\text{C}_{1-6}$  アルキル)アミノ $\text{C}_{1-6}$  アルキル、イミダゾリル、ハロ $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルオキシ $\text{C}_{1-6}$  アルキル、アミノカルボニル $\text{C}_{1-6}$  アルキル、または式



の基であり

(式中、 $\text{R}^{10}$ は水素、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $\text{Ar}^1$ 、 $\text{Ar}^2$   $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル $\text{C}_{1-6}$  アルキル、式- $\text{Alk}^2$   $-\text{OR}^{13}$ もしくは $-\text{Alk}^2$   $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ の基であり；

$\text{R}^{11}$ は水素、 $\text{C}_{1-12}$ アルキル、 $\text{Ar}^1$  または $\text{Ar}^2$   $\text{C}_{1-6}$  アルキルであり；

$\text{R}^{12}$ は水素、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-16}$ アルキルカルボニル、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノカルボニル、 $\text{Ar}^1$ 、 $\text{Ar}^2$   $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルカルボニル $\text{C}_{1-6}$  アルキル、天然アミノ酸、 $\text{Ar}^1$  カルボニル、 $\text{Ar}^2$   $\text{C}_{1-6}$  アルキルカルボニル、アミノカルボニルカルボニル、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルオキシ $\text{C}_{1-6}$  アルキルカルボニル、ヒドロキシ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルオキシ、アミノカルボニル、ジ( $\text{C}_{1-6}$  アルキル)アミノ $\text{C}_{1-6}$  アルキルカルボニル、アミノ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ、

または式- $\text{Alk}^2$   $-\text{OR}^{13}$ もしくは $-\text{Alk}^2$   $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ の基であり；

ここで、 $\text{Alk}^2$  は $\text{C}_{1-6}$  アルカンジイルであり；

$\text{R}^{13}$ は水素、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルカルボニル、ヒドロキシ $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{Ar}^1$  または $\text{Ar}^2$   $\text{C}_{1-6}$  アルキルであり；

$\text{R}^{14}$ は水素、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{Ar}^1$  または $\text{Ar}^2$   $\text{C}_{1-6}$  アルキルであり；

R<sup>15</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、Ar<sup>1</sup> またはAr<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルである) ;

R<sup>17</sup>は水素、ハロ、シアノ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、Ar<sup>1</sup> であり ;

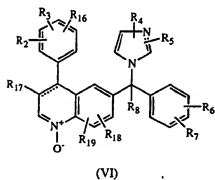
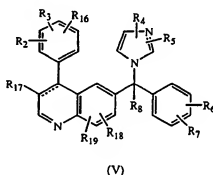
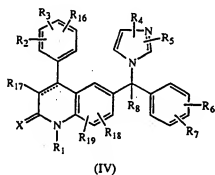
R<sup>18</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシまたはハロであり ;

R<sup>19</sup>は水素またはC<sub>1-6</sub> アルキルであり ;

Ar<sup>1</sup> はフェニルまたはC<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシもしくはハロで置換されたフェニルであり ; そして

Ar<sup>2</sup> はフェニルまたはC<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシもしくはハロで置換されたフェニルである] ;

# 【化2】



それらの製薬学的に許容できる酸または塩基付加塩および立体化学的異性体形〔式中、

点線は任意の結合を表し ;

Xは酸素または硫黄であり ;

$R^1$  は、水素、 $C_{1-12}$ アルキル、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$   $C_{1-6}$  アルキル、キノリニル  $C_{1-6}$  アルキル、ピリジル  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキル、モノーもしくはジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、

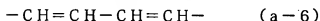
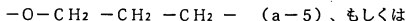
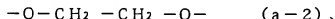
または式  $-Alk^1-C(=O)-R^9$ 、 $-Alk^1-S(O)-R^9$  もしくは  $-Alk^1-S(O)_2-R^9$  の基であり

(式中  $Alk^1$  は  $C_{1-6}$  アルカンジイルであり；

$R^9$  はヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、アミノ、 $C_{1-8}$  アルキルアミノまたは  $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニルで置換された  $C_{1-8}$  アルキルアミノである)；

$R^2$  および  $R^3$  は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、アミノ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、モノーもしくはジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$   $C_{1-6}$  アルキル、 $Ar^2$  オキシ、 $Ar^2$   $C_{1-6}$  アルキルオキシ、ヒドロキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、 $C_{2-6}$  アルケニルであり；または

隣接する位置にある場合に、 $R^2$  および  $R^3$  は一緒になって式



の二価基を形成してもよく；

$R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ独立して水素、 $Ar^1$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、アミノ、ヒドロキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキル  $S(O)$   $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{1-6}$  アルキル  $S(O)_2$   $C_{1-6}$  アルキルであり

R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> はそれぞれ独立して水素、ハロ、シアノ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシまたは A r<sup>2</sup> オキシであり；

R<sup>8</sup> は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、シアノ、ヒドロキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル C<sub>1-6</sub> アルキル、シアノ C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル C<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシカルボニル C<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシ C<sub>1-6</sub> アルキル、アミノ C<sub>1-6</sub> アルキル、モノーもしくはジ (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノ C<sub>1-6</sub> アルキル、ハロ C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ C<sub>1-6</sub> アルキル、アミノカルボニル C<sub>1-6</sub> アルキル、A r<sup>1</sup>、A r<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

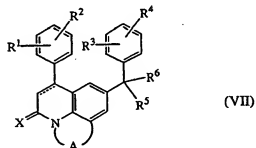
R<sup>10</sup> は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシまたはハロであり；

R<sup>11</sup> は水素または C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

A r<sup>1</sup> はフェニルまたは C<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシもしくはハロで置換されたフェニルであり；

A r<sup>2</sup> はフェニルまたは C<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシもしくはハロで置換されたフェニルである；

【化3】



(VII)

それらの製薬学的に許容できる酸付加塩および立体化学的異性体形〔式中、点線は任意の結合を表し；

Xは酸素または硫黄であり；

—A—は式

—CH=CH— (a-1)、

$-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$	(a-2)、
$-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$	(a-3)、
$-\text{CH}_2 - \text{O}-$	(a-4)、
$-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O}-$	(a-5)、
$-\text{CH}_2 - \text{S}-$	(a-6)、
$-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{S}-$	(a-7)、
$-\text{CH}=\text{N}-$	(a-8)、
$-\text{N}=\text{N}-$	(a-9)、または
$-\text{CO}-\text{NH}-$	(a-10)

の二価基であり、ここで場合により1個の水素原子は $\text{C}_{1-4}$  アルキルまたは $\text{Ar}^1$ により置換されてもよく；

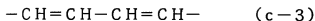
$\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルオキシ、ヒドロキシ $\text{C}_{1-6}$  アルキルオキシ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルオキシ $\text{C}_{1-6}$  アルキルオキシ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、アミノ $\text{C}_{1-6}$  アルキルオキシ、モノ-もしくはジ ( $\text{C}_{1-6}$  アルキル) アミノ $\text{C}_{1-6}$  アルキルオキシ、 $\text{Ar}^2$ 、 $\text{Ar}^2 - \text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{Ar}^2 - \text{O}$ キシ、 $\text{Ar}^2 - \text{C}_{1-6}$  アルキルオキシであり；または隣接する位置にある場合に、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は一緒になって式

$-\text{O}-\text{CH}_2 - \text{O}-$	(b-1)、
$-\text{O}-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O}-$	(b-2)、
$-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$	(b-3)、
$-\text{O}-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$	(b-4)、
$-\text{O}-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$	(b-5)、もしくは
$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$	(b-6)

の二価基を形成してもよく；

$\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  はそれぞれ独立して水素、ハロ、シアノ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルオキシ、 $\text{Ar}^3 - \text{O}$ キシ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルチオ、ジ ( $\text{C}_{1-6}$  アルキル) アミノ、トリハロメチル、トリハロメトキシであり、または隣接する位置にある場合に、 $\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  は一緒になって式





の二価基を形成してもよく；

R<sup>5</sup> は式

【化4】



(d-1),

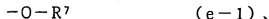


(d-2),

の基であり（式中、R<sup>13</sup>は、水素、ハロ、Ar<sup>4</sup>、C<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ、アミノ、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルS(O)C<sub>1-6</sub>アルキルまたはC<sub>1-6</sub>アルキルS(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキルであり；

R<sup>14</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキルまたはジ(C<sub>1-4</sub>アルキル)アミノスルホニルである）；

R<sup>6</sup>は水素、ヒドロキシ、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル、シアノ、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、シアノC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルチオC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル、モノーもしくはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、Ar<sup>5</sup>、Ar<sup>5</sup>-C<sub>1-6</sub>アルキルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル；または式



の基であり（式中、R<sup>7</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、Ar<sup>6</sup>、Ar<sup>6</sup>-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニルC<sub>1-6</sub>アル

キル、または式-A l k-OR<sup>10</sup>もしくは-A l k-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>の基であり；

R<sup>8</sup> は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、A r<sup>7</sup> またはA r<sup>7</sup> -C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>9</sup> は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノカルボニル、A r<sup>8</sup>、A r<sup>8</sup> -C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル、A r<sup>8</sup> -カルボニル、A r<sup>8</sup> -C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、アミノカルボニルカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、アミノカルボニル、ジ(C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、アミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルアミノ、

または式-A l k-OR<sup>10</sup>もしくは-A l k-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>の基であり；

ここでA l kはC<sub>1-6</sub> アルカンジイルであり；

R<sup>10</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル、A r<sup>9</sup> またはA r<sup>9</sup> -C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

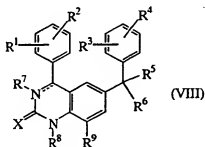
R<sup>11</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、A r<sup>10</sup>またはA r<sup>10</sup> -C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>12</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、A r<sup>11</sup>またはA r<sup>11</sup> -C<sub>1-6</sub> アルキルである)；

そして

A r<sup>1</sup> ないしA r<sup>11</sup>はそれぞれ独立してフェニル；またはハロ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシもしくはトリフルオロメチルで置換されたフェニルより選ばれる)；

【化5】



それらの製薬学的に許容できる酸付加塩および立体化学的異性体形〔式中、点線は任意の結合を表し；

Xは酸素または硫黄であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、C<sub>1-6</sub> アルキル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、アミノC<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、モノもしくはジ (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノC<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub> アルキル、Ar<sup>1</sup> オキシまたはAr<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルオキシであり；

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> はそれぞれ独立して水素、ハロ、シアノ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、Ar<sup>1</sup> オキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ、ジ (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノ、トリハロメチルまたはトリハロメトキシであり；

R<sup>5</sup> は水素、ハロ、C<sub>1-6</sub> アルキル、シアノ、ハロC<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル、シアノC<sub>1-6</sub> アルキル、アミノC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルチオC<sub>1-6</sub> アルキル、アミノカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、モノもしくはジ (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノC<sub>1-6</sub> アルキル、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル；または式



の基であり

(式中、R<sup>10</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル、または式-AIk-OR<sup>13</sup>もしくは-AIk-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>の基であり；

R<sup>11</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、Ar<sup>1</sup> またはAr<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>12</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノカルボニル、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル、Ar<sup>1</sup> カルボニル、Ar<sup>1</sup> C<sub>1-</sub>

6 アルキルカルボニル、アミノカルボニルカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、アミノカルボニル、ジ(C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、アミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルアミノ、

または式-A l k-OR<sup>13</sup>もしくは-A l k-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>の基であり；

ここでA l kはC<sub>1-6</sub> アルカンジイルであり；

R<sup>13</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル、A r<sup>1</sup> またはA r<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>14</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、A r<sup>1</sup> またはA r<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>15</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、A r<sup>1</sup> またはA r<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルである)；

R<sup>6</sup> は式

【化6】



(b-1).



(b-2).

の基であり

(式中、R<sup>16</sup>は水素、ハロ、A r<sup>1</sup>、C<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ、アミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルチオC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルS(O)C<sub>1-6</sub> アルキルまたはC<sub>1-6</sub> アルキルS(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

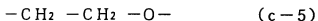
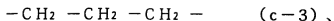
R<sup>17</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキルまたはジ(C<sub>1-4</sub> アルキル) アミノスルホニルである)；

R<sup>7</sup> は点線が結合を表さない場合には水素またはC<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>8</sup> は水素、C<sub>1-6</sub> アルキルまたはA r<sup>2</sup> CH<sub>2</sub> またはH e t<sup>1</sup> CH<sub>2</sub> であり；

R<sup>9</sup> は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシまたはハロであり；またはR<sup>8</sup> およびR<sup>9</sup> は一緒になって式

-CH=CH- (c-1)、



の二価基を形成し、

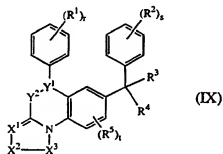
$\text{Ar}^1$  はフェニル；またはそれぞれ独立してハロ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルオキシもしくはトリフルオロメチルより選ばれた 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されたフェニルであり；

$\text{Ar}^2$  はフェニル；またはそれぞれ独立してハロ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルオキシもしくはトリフルオロメチルより選ばれた 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されたフェニルであり；そして

$\text{Het}^1$  はピリジニル；それぞれ独立してハロ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルオキシもしくはトリフルオロメチルより選ばれた 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されたピリジニルである]；

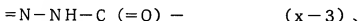
および

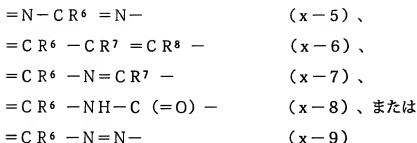
【化 7】



またはそれらの製薬学的に許容できる酸付加塩および立体化学的異性体形〔式中

$=\text{X}^1 - \text{X}^2 - \text{X}^3 -$ は式





の三価基であり

(式中、それぞれの $R^6$ 、 $R^7$  および $R^8$  は独立して水素、 $C_{1-4}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキルオキシ、アリールオキシ、 $C_{1-4}$  アルキルオキシカルボニル、ヒドロキシ $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルオキシ $C_{1-4}$  アルキル、モノーもしくはジ( $C_{1-4}$  アルキル)アミノ $C_{1-4}$  アルキル、シアノ、アミノ、チオ、 $C_{1-4}$  アルキルチオ、アリールチオまたはアリールである)；

$>Y^1-Y^2-$ は式



の三価基であり

(式中、それぞれの $R^9$  は独立して水素、ハロ、ハロカルボニル、アミノカルボニル、ヒドロキシ $C_{1-4}$  アルキル、シアノ、カルボキシル、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルオキシ、 $C_{1-4}$  アルキルオキシ $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルオキシカルボニル、モノーもしくはジ( $C_{1-4}$  アルキル)アミノ、モノーもしくはジ( $C_{1-4}$  アルキル)アミノ $C_{1-4}$  アルキル、アリールである)；

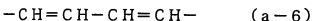
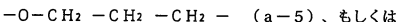
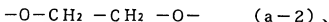
$r$  および  $s$  はそれぞれ独立して0、1、2、3、4または5であり；

$t$  は0、1、2または3であり；

それぞれの $R^1$  および $R^2$  は独立してヒドロキシ、ハロ、シアノ、 $C_{1-6}$  アルキル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、アミノ $C_{1-6}$  アルキルオキシ、モノーもしくはジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、モノーもしくは

ジ (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノ C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、アリール、アリール C<sub>1-6</sub> アルキル、アリールオキシまたはアリール C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、ヒドロキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ C<sub>1-6</sub> アルキル、モノーもしくはジ (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノカルボニル、モノーもしくはジ (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノ C<sub>1-6</sub> アルキルであり；または

フェニル環上で互いに隣接する2個の R<sup>1</sup> または R<sup>2</sup> 置換基は一緒になって式



の二価基を独立して形成してもよく；

R<sup>3</sup> は水素、ハロ、C<sub>1-6</sub> アルキル、シアノ、ハロ C<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシ C<sub>1-6</sub> アルキル、シアノ C<sub>1-6</sub> アルキル、アミノ C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ C<sub>1-6</sub> アルキル、アミノカルボニル C<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、アリール、アリール C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ C<sub>1-6</sub> アルキル、モノーもしくはジ (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノ C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

または式



の基であり

(式中、R<sup>10</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、アリール、アリール C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル C<sub>1-6</sub> アルキル、または式-A l k-O R<sup>13</sup>もしくは-A l k-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>の基であり；

R<sup>11</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、アリールまたはアリールC<sub>1-6</sub> アルキルであり；  
 R<sup>12</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、アリール、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-6</sub> アルキル  
 オキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル、アリールC<sub>1-6</sub> アルキル、  
 C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルアミノ、モノーもしくはジ（C<sub>1-6</sub> アルキル）アミノ  
 、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、アミノカルボニル、アリールカルボニル、ハロC  
 1-6 アルキルカルボニル、アリールC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキル  
 オキシカルボニル、

C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、モノーもしくはジ（C<sub>1-6</sub> アル  
 キル）アミノカルボニル（ここで、アルキル部分は場合によりアリールまたは  
 C<sub>1-3</sub> アルキルオキシカルボニルより独立して選ばれた1個もしくはそれ以上の  
 置換基により置換されてもよい）、アミノカルボニルカルボニル、モノーもしく  
 はジ（C<sub>1-6</sub> アルキル）アミノC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルまたは式-A1k-O  
 R<sup>13</sup>もしくは-A1k-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>の基であり；

ここでA1kはC<sub>1-6</sub> アルカンジイルであり；

R<sup>13</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アル  
 キル、アリールまたはアリールC<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>14</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、アリールまたはアリールC<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>15</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、アリールまたはアリ  
 ールC<sub>1-6</sub> アルキルである）；

R<sup>4</sup> は式

【化8】



(c-1).



(c-2).

の基であり

（式中、R<sup>16</sup>は水素、ハロ、アリール、C<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アル  
 キル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub> アル  
 キルチオ、アミノ、モノーもしくはジ（C<sub>1-4</sub> アルキル）アミノ、ヒドロキシ



カルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキル S (O) C<sub>1-6</sub> アルキルまたは C<sub>1-6</sub> アルキル S (O)<sub>2</sub> C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>16</sup>は式(c-1)または(c-2)のイミダゾール環内の窒素原子の1個に結合してもよく、この場合に、窒素と結合した場合のR<sup>16</sup>の意味は、水素、アリール、C<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキル S (O) C<sub>1-6</sub> アルキルもしくはC<sub>1-6</sub> アルキル S (O)<sub>2</sub> C<sub>1-6</sub> アルキルに限定され；

R<sup>17</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル、アリール C<sub>1-6</sub> アルキル、トリフルオロメチルまたはジ(C<sub>1-4</sub> アルキル) アミノスルホニルである)；

R<sup>5</sup> はC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシまたはハロであり；

アリールはフェニル、ナフタレニルまたはそれぞれ独立してハロ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシもしくはトリフルオロメチルより選ばれた1個もしくはそれ以上の置換基で置換されたフェニルである]

より選ばれるファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤の組み合わせ剤。

【請求項2】 ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤が、Xが酸素でありそして点線が結合を表す式(I)の化合物である、請求項1記載の組み合わせ剤。

【請求項3】 ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤が、R<sup>1</sup>が水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキルまたはモノーもしくはジ(C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノC<sub>1-6</sub> アルキルであり、そしてR<sup>3</sup> が水素でありそしてR<sup>2</sup> がハロ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、トリハロメトキシまたはヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキルオキシである式(I)の化合物である、請求項1または2記載の組み合わせ剤。

【請求項4】 ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤が、R<sup>8</sup>が水素、ヒドロキシ、ハロC<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル、シアノC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル、イミダゾリル、または式-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>の基(式中R<sup>11</sup>が水素またはC<sub>1-12</sub>アルキルでありそ

してR<sup>12</sup>が水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、ヒドロキシ、または式-A1k<sup>2</sup>-OR<sup>13</sup>の基であり、ここでR<sup>13</sup>は水素またはC<sub>1-6</sub> アルキルである)である式(1)の化合物である、上記請求項のいずれか記載の組み合わせ剤。

【請求項5】 ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤が、

4-(3-クロロフェニル)-6-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシ(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-メチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン、

6-[アミノ(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イルメチル]-4-(3-クロロフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノン、

6-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシ(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(3-エトキシフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノン、

6-[(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(3-エトキシフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノン・一塩酸塩一水和物、

6-[アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(3-エトキシフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノン、および

6-アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1-メチル-4-(3-プロピルフェニル)-2(1H)-キノリノン；それらの立体異性体形またはそれらの製薬学的に許容できる酸または塩基付加塩

より選ばれる、請求項1記載の組み合わせ剤。

【請求項6】 ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤が、(+)-6-[アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(3-クロロフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノン；またはこの製薬学的に許容できる酸付加塩

である、請求項1記載の組み合わせ剤。

【請求項7】 ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤が、 $=X^1 - X^2 - X^3$  が式  $(x-2)$ 、 $(x-3)$  または  $(x-4)$  の三価基であり、 $>Y^1 - Y^2$  が式  $(y-2)$ 、 $(y-3)$  または  $(y-4)$  の三価基であり、 $r$  および  $s$  が1であり、 $t$  が0であり、 $R^1$  がハロ、好ましくはクロロ、そして最も好ましくは3-クロロであるかまたは  $R^1$  が  $C_{1-4}$  アルキル、好ましくは3-メチルであり、 $R^2$  がハロ、好ましくはクロロ、そして最も好ましくは4-クロロであり、 $R^3$  が式  $(b-1)$  または  $(b-3)$  の基であり、 $R^4$  が式  $(c-2)$  の基であり、 $R^6$  が  $C_{1-4}$  アルキルであり、 $R^9$  が水素であり、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  が水素でありそして  $R^{12}$  が水素またはヒドロキシである式 (IX) の化合物である、請求項1記載の組み合わせ剤。

【請求項8】 ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤が、5-(3-クロロフェニル)- $\alpha$ -(4-クロロフェニル)- $\alpha$ -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)テトラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-7-メタンアミンまたはこの製薬学的に許容できる酸付加塩である、請求項1記載の組み合わせ剤。

【請求項9】 抗腫瘍性ポドフィロトキシン誘導体がエトポシドまたはテニポシドである、前記請求項のいずれか記載の組み合わせ剤。

【請求項10】 抗腫瘍性ポドフィロトキシン誘導体および請求項1に定義された通りの式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII) および (IX) の化合物から選ばれるファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を1種またはそれ以上の製薬学的キャリアーと一緒に含んでなる製薬学的組成物の形である、前記請求項のいずれか記載の組み合わせ剤。

【請求項11】 医学的治療に使用するための前記請求項のいずれか記載の組み合わせ剤。

【請求項12】 腫瘍細胞の増殖を阻害するための請求項11記載の組み合わせ剤。

【請求項13】 腫瘍細胞の増殖を阻害するための製薬学的組成物の製造に

おける請求項1から12までのいずれか記載の組み合わせ剤の使用。

【請求項14】 請求項1から12までのいずれか記載の組み合わせ剤の有効量を患者に投薬することを含んでなる、ヒト患者内の腫瘍細胞の増殖を阻害する方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、腫瘍細胞の増殖を阻害しそして癌治療において有用であるファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤と抗腫瘍性ボドフィロトキシン誘導体との組み合わせ剤に関する。

## 【0002】

癌遺伝子は、細胞増殖および有糸分裂誘発の促進に導くシグナル伝達経路のタンパク質成分をしばしばコードする。培養細胞中の癌遺伝子発現は、細胞形質転換に導き、これは軟質カンテン中で増殖する細胞の能力および非形質転換細胞により示される接触阻害を欠く密集フォーカスとしての細胞の増殖により特徴付けられる。ある種の癌遺伝子の突然変異および／または過剰発現は、しばしばヒトの癌と関連する。癌遺伝子の特定のグループは、哺乳動物、鳥類、昆虫類、軟体動物、植物、真菌および酵母中で同定された *ras* として知られている。哺乳動物 *ras* 癌遺伝子のファミリーは、3種の主要メンバー（「アイソフォーム」）、すなわち *H-ras*、*K-ras* および *N-ras* 癌遺伝子よりなる。これらの *ras* 癌遺伝子は、一般的に *p21<sup>ras</sup>* として知られる高度に関連したタンパク質をコードしている。一旦原形質膜に接着すると、*p21<sup>ras</sup>* の突然変異体または腫瘍形成形態は、悪性腫瘍細胞の形質転換および非制御的増殖のためのシグナルを発生する。この形質転換能力を得るために、*p21<sup>ras</sup>* オンコプロテインの前駆体はカルボキシル末端テトラペプチド内に位置するシステイン残基の酵素的触媒ファルネシル化を受けなければならない。従って、この修飾を触媒する酵素であるファルネシルトランスフェラーゼの阻害剤は、*p21<sup>ras</sup>* の膜接着を防止しそして *ras* 形質転換腫瘍の異常な増殖を阻止する。従って、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、*ras* が形質転換に寄与している腫瘍に対する抗癌剤として著しく有用であり得ることが当該技術分野で一般に認められている。

## 【0003】

*ras* の突然変異した腫瘍形成形態は、しばしば多数のヒト癌内で見いだされ、最も顕著には結腸および膵臓癌腫の50%以上の中に見いだされているので(K

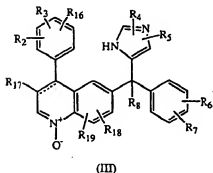
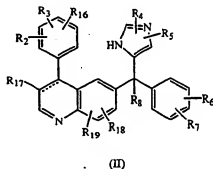
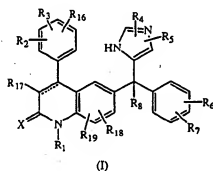
ohl et al., Science, Vol 260, 1834-1837, 1993)、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤がこれらの種類の癌に対して著しく有用であり得ることが示唆された。引き続いての研究により、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤が、ras遺伝子突然変異を有するかまたは有していない各種のヒト腫瘍細胞系統での生体外抗増殖性効果および生体内抗癌効果が証明できることが見いだされた。

#### 【0004】

WO-97/21701号には、式(I)、(II)および(III)のファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害性(イミダゾリ-5-イル)メチル-2-キノリノン誘導体、ならびに式(I)の化合物に生体内で代謝される式(II)および(III)の中間体の調製、処方および製薬学的特性が記載されている。式(I)、(II)および(III)の化合物は、

#### 【0005】

#### 【化9】



#### 【0006】

で表され、それらの製薬学的に許容できる酸または塩基付加塩および立体化学的

異性体形〔式中、

点線は任意の結合を表し；

Xは酸素または硫黄であり；

$R^1$  は水素、 $C_{1-12}$ アルキル、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$ — $C_{1-6}$  アルキル、キノリニル  $C_{1-6}$  アルキル、ピリジル  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキル、モノ—もしくはジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、

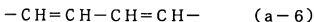
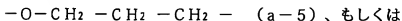
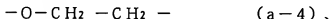
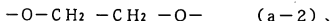
または式— $Alk^1$ — $C(=O)$ — $R^9$ 、— $Alk^1$ — $S(O)$ — $R^9$  もしくは— $Alk^1$ — $S(O)_2$ — $R^9$  の基であり

(式中、 $Alk^1$  は  $C_{1-6}$  アルカンジイルであり、

$R^9$  はヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、アミノ、 $C_{1-8}$  アルキルアミノまたは  $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニルで置換された  $C_{1-8}$  アルキルアミノである)；

$R^2$ 、 $R^3$  および  $R^{16}$  は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、アミノ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、モノ—もしくはジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$ — $C_{1-6}$  アルキル、 $Ar^2$  オキシ、 $Ar^2$ — $C_{1-6}$  アルキルオキシ、ヒドロキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、 $C_{2-6}$  アルケニル、4、4—ジメチルオキサゾリルであり；または

隣接する位置にある場合に、 $R^2$  および  $R^3$  は一緒になって式

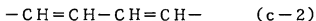
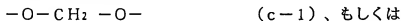


の二価基を形成してもよく；

$R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ独立して水素、ハロ、 $Ar^1$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒド

ロキシC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ、アミノ、ヒドロキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルS(O) C<sub>1-6</sub> アルキルまたはC<sub>1-6</sub> アルキルS(O)<sub>2</sub> C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>6</sup> およびR<sup>7</sup> はそれぞれ独立して水素、ハロ、シアノ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、Ar<sup>2</sup> オキシ、トリハロメチル、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ、ジ(C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノであるか、または隣接する位置にある場合に、R<sup>6</sup> およびR<sup>7</sup> は一緒になって式



の二価基を形成してもよく；

R<sup>8</sup> は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、シアノ、ヒドロキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル、シアノC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル、カルボキシC<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル、アミノC<sub>1-6</sub> アルキル、モノもしくはジ(C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノC<sub>1-6</sub> アルキル、イミダゾリル、ハロC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル、アミノカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル、または式



の基であり

(式中、R<sup>10</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキルまたは式 -Alk<sup>2</sup> -OR<sup>13</sup> もしくは -Alk<sup>2</sup> -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> の基であり；

R<sup>11</sup>は水素、C<sub>1-12</sub> アルキル、Ar<sup>1</sup> またはAr<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>12</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-16</sub> アルキルカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノカルボニル、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル、天然アミノ酸、Ar<sup>1</sup> カルボニ



ル、 $Ar^2$   $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、アミノカルボニルカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、アミノカルボニル、ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ、または式— $Alk^2$ — $OR^{13}$ もしくは— $Alk^2$ — $NR^{14}R^{15}$ の基であり；

ここで、 $Alk^2$  は  $C_{1-6}$  アルカンジイルであり；

$R^{13}$ は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル、 $Ar^1$  または  $Ar^2$   $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R^{14}$ は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $Ar^1$  または  $Ar^2$   $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R^{15}$ は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $Ar^1$  または  $Ar^2$   $C_{1-6}$  アルキルである）；

$R^{17}$ は水素、ハロ、シアノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、 $Ar^1$  であり；

$R^{18}$ は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシまたはハロであり；

$R^{19}$ は水素または $C_{1-6}$  アルキルであり；

$Ar^1$  はフェニルまたは $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシもしくはハロで置換されたフェニルであり；そして

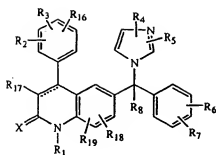
$Ar^2$  はフェニルまたは $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシもしくはハロで置換されたフェニルである】。

#### 【0007】

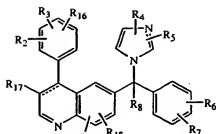
WO-97/16443号は、式 (IV) のファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害性化合物、ならびに式 (IV) の化合物に生体内で代謝される式 (V) および (VI) の中間体の調製、処方および製薬学的特性に関する。式 (IV)、(V) および (VI) の化合物は、

#### 【0008】

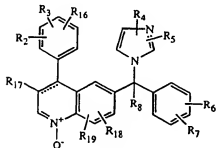
【化10】



(IV)



(V)



(VI)

## 【0009】

で表され、それらの製薬学的に許容できる酸または塩基付加塩および立体化学的異性体形〔式中

点線は任意の結合を表し；

Xは酸素または硫黄であり；

R<sup>1</sup> は、水素、C<sub>1-12</sub>アルキル、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub> アルキル、キノリニル C<sub>1-6</sub> アルキル、ピリジル C<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシ C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ C<sub>1-6</sub> アルキル、モノーもしくはジ (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノ C<sub>1-6</sub> アルキル、アミノ C<sub>1-6</sub> アルキル、

または式 -Alk<sup>1</sup> -C(=O) -R<sup>9</sup>、-Alk<sup>1</sup> -S(O) -R<sup>9</sup> もしくは -Alk<sup>1</sup> -S(O)<sub>2</sub> -R<sup>9</sup> の基であり

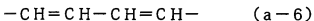
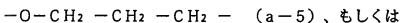
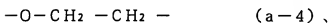
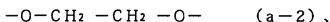
(式中 Alk<sup>1</sup> は C<sub>1-6</sub> アルカンジイルであり；

R<sup>9</sup> はヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、アミノ、C<sub>1-8</sub> アルキルアミノまたは C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニルで置換された C<sub>1-8</sub> アルキルアミノである)；

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、C<sub>1-6</sub>

アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、アミノC<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、モノーもしくはジ(C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノC<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub> アルキル、Ar<sup>2</sup> オキシ、Ar<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、ヒドロキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、C<sub>2-6</sub> アルケニルであり；または

隣接する位置にある場合、R<sup>2</sup> およびR<sup>3</sup> は一緒になって式



の二価基を形成してもよく；

R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> はそれぞれ独立して水素、Ar<sup>1</sup>、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ、アミノ、ヒドロキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルS(O)C<sub>1-6</sub> アルキルまたはC<sub>1-6</sub> アルキルS(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>6</sup> およびR<sup>7</sup> はそれぞれ独立して水素、ハロ、シアノ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシまたはAr<sup>2</sup> オキシであり；

R<sup>8</sup> は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、シアノ、ヒドロキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル、シアノC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル、アミノC<sub>1-6</sub> アルキル、モノーもしくはジ(C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノC<sub>1-6</sub> アルキル、ハロC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル、アミノカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルチオC<sub>1-6</sub> アルキルであり；

$R^{10}$ は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシまたはハロであり；

$R^{11}$ は水素または $C_{1-6}$  アルキルであり；

$Ar^1$  はフェニルまたは $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシもしくはハロで置換されたフェニルであり；

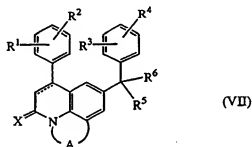
$Ar^2$  はフェニルまたは $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシもしくはハロで置換されたフェニルである】。

【0010】

WO-98/40383号は、式(VII)

【0011】

【化11】



【0012】

のファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害性化合物、それらの製薬学的に許容できる酸付加塩および立体化学的異性体形の調製、処方および製薬学的特性に関し、式中、

点線は任意の結合を表し；

Xは酸素または硫黄であり；

—A—は式

—CH=CH— (a-1)、

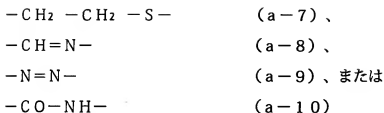
—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>— (a-2)、

—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>— (a-3)、

—CH<sub>2</sub>—O— (a-4)、

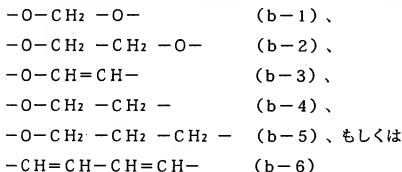
—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—O— (a-5)、

—CH<sub>2</sub>—S— (a-6)、



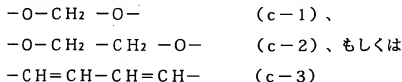
の二価基であり、ここで場合により1個の水素原子はC<sub>1-4</sub> アルキルまたはAr<sup>1</sup>により置換されてもよく；

R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、C<sub>1-6</sub> アルキル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、アミノC<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、モノ-もしくはジ(C<sub>1-6</sub> アルキル)アミノC<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、Ar<sup>2</sup>、Ar<sup>2</sup>-C<sub>1-6</sub> アルキル、Ar<sup>2</sup>-オキシ、Ar<sup>2</sup>-C<sub>1-6</sub> アルキルオキシであり；または隣接する位置にある場合、R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> は一緒になって式



の二価基を形成してもよく；

R<sup>3</sup> およびR<sup>4</sup> はそれぞれ独立して水素、ハロ、シアノ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、Ar<sup>3</sup>-オキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ、ジ(C<sub>1-6</sub> アルキル)アミノ、トリハロメチル、トリハロメトキシであり、または隣接する位置にある場合に、R<sup>3</sup> およびR<sup>4</sup> は一緒になって式



の二価基を形成してもよく；

R<sup>5</sup> は式

【0013】

【化12】



(d-1).



(d-2).

【0014】

の基であり(式中、 $R^{13}$ は、水素、ハロ、 $Ar^4$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  
 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ  
 $C_{1-6}$  アルキルチオ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アル  
 キルS(O) $C_{1-6}$  アルキルまたは $C_{1-6}$  アルキルS(O) $_2$   $C_{1-6}$  アルキルで  
 あり；

$R^{14}$ は水素、 $C_{1-6}$  アルキルまたはジ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノスルホニルであ  
 る)；

$R^6$  は水素、ヒドロキシ、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、シアノ、ハロ $C_{1-6}$  アルキル  
 、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル、シアノ $C_{1-6}$  アルキル、アミノ $C_{1-6}$  アルキル、  
 $C_{1-6}$  アルキルオキシ $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルチオ $C_{1-6}$  アルキル、ア  
 ミノカルボニル $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル $C_{1-6}$  アルキ  
 ル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボ  
 ニル、モノーもしくはジ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ $C_{1-6}$  アルキル、 $Ar^5$ 、 $Ar^5$   
 $C_{1-6}$  アルキルオキシ $C_{1-6}$  アルキル；または式



の基であり(式中、 $R^7$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、  
 $Ar^6$ 、 $Ar^6$   $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル $C_{1-6}$  アル  
 キル、または式 $-Alk-OR^{10}$ もしくは $-Alk-NR^{11}R^{12}$ の基であり；

$R^8$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $Ar^7$  または $Ar^7$   $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R^9$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルオキ  
 シカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニル、 $Ar^8$ 、 $Ar^8$   $C_{1-6}$  アル

キル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル C<sub>1-6</sub> アルキル、A r<sup>8</sup> -カルボニル、A r<sup>8</sup> -C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、アミノカルボニルカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、アミノカルボニル、ジ (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノ C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、アミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルアミノ、

または式-A l k-OR<sup>10</sup>もしくは-A l k-NR<sup>11</sup> R<sup>12</sup>の基であり；

ここで A l kはC<sub>1-6</sub> アルカンジイルであり；

R<sup>10</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、ヒドロキシ C<sub>1-6</sub> アルキル、A r<sup>9</sup> または A r<sup>9</sup> -C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>11</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、A r<sup>10</sup>または A r<sup>10</sup> -C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>12</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、A r<sup>11</sup>または A r<sup>11</sup>-C<sub>1-6</sub> アルキルである)；  
そして

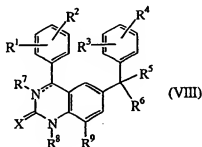
A r<sup>1</sup> ないし A r<sup>11</sup>はそれぞれ独立してフェニル；またはハロ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシもしくはトリフルオロメチルで置換されたフェニルから選ばれる。

【0015】

WO-98/49157号は、式 (V I I I)

【0016】

【化13】



【0017】

のファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害性化合物、それらの製薬学的に許容できる酸付加塩および立体化学的異性体の調製、処方および製薬学的特

性に関し、式中、

点線は任意の結合を表し；

Xは酸素または硫黄であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、C<sub>1-6</sub> アルキル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、アミノC<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、モノーもしくはジ(C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノC<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、A r<sup>1</sup>、A r<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub> アルキル、A r<sup>1</sup> オキシまたはA r<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルオキシであり；

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> はそれぞれ独立して水素、ハロ、シアノ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、A r<sup>1</sup> オキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ、ジ(C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノ、トリハロメチルまたはトリハロメトキシであり；

R<sup>5</sup> は水素、ハロ、C<sub>1-6</sub> アルキル、シアノ、ハロC<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル、シアノC<sub>1-6</sub> アルキル、アミノC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルチオC<sub>1-6</sub> アルキル、アミノカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、モノーもしくはジ(C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノC<sub>1-6</sub> アルキル、A r<sup>1</sup>、A r<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル；または式



の基であり

(式中、R<sup>10</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、A r<sup>1</sup>、A r<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル、または式-A l k-OR<sup>13</sup>もしくは-A l k-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>の基であり；

R<sup>11</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、A r<sup>1</sup> またはA r<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>12</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ



シカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノカルボニル、A r<sup>1</sup>、A r<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル C<sub>1-6</sub> アルキル、A r<sup>1</sup> カルボニル、A r<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、アミノカルボニルカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、アミノカルボニル、ジ (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノ C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、アミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルアミノ、

または式-A l k-OR<sup>13</sup>もしくは-A l k-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>の基であり；

ここでA l kはC<sub>1-6</sub> アルカンジイルであり；

R<sup>13</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル、A r<sup>1</sup> またはA r<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>14</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、A r<sup>1</sup> またはA r<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>15</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、A r<sup>1</sup> またはA r<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルである）；

R<sup>6</sup> は式

【0018】

【化14】



(b-1).



(b-2).

【0019】

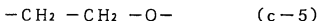
の基であり

(式中、R<sup>16</sup>は水素、ハロ、A r<sup>1</sup>、C<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ、アミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルチオC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルS (O) C<sub>1-6</sub> アルキルまたはC<sub>1-6</sub> アルキルS (O)<sub>2</sub> C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>17</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキルまたはジ (C<sub>1-4</sub> アルキル) アミノスルホニルである）；

R<sup>7</sup> は点線が結合を表さない場合には水素またはC<sub>1-6</sub> アルキルであり；

$R^8$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキルまたは  $Ar^2$   $CH_2$  または  $Het^1$   $CH_2$  であり；  
 $R^9$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシまたはハロであり；または  
 $R^8$  および  $R^9$  は一緒になって式



の二価基を形成し、

$Ar^1$  はフェニル；またはハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシもしくはトリフルオロメチルよりそれぞれ独立して選ばれた1個もしくは2個の置換基で置換されたフェニルであり；

$Ar^2$  はフェニル；またはハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシもしくはトリフルオロメチルよりそれぞれ独立して選ばれた1個もしくは2個の置換基で置換されたフェニルであり；そして

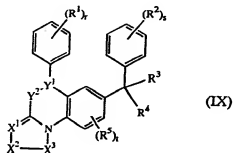
$Het^1$  はピリジニル；ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシもしくはトリフルオロメチルよりそれぞれ独立して選ばれた1個もしくは2個の置換基で置換されたピリジニルである。

【0020】

WO00/39082号は、式 (IX)

【0021】

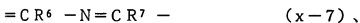
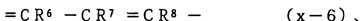
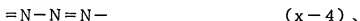
【化15】



【0022】

のファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害性化合物またはそれらの製薬学的に許容できる酸付加塩および立体化学的異性体形の調製、配合および製薬学的特性に関し、式中、

$=X^1 - X^2 - X^3$  は式



の三価基であり

(式中、それぞれの $R^6$ 、 $R^7$  および $R^8$  は独立して水素、 $C_{1-4}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキルオキシ、アリールオキシ、 $C_{1-4}$  アルキルオキシカルボニル、ヒドロキシ $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルオキシ $C_{1-4}$  アルキル、モノもしくはジ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノ $C_{1-4}$  アルキル、シアノ、アミノ、チオ、 $C_{1-4}$  アルキルチオ、アリールチオまたはアリールである)；

$>Y^1 - Y^2$  は式



の三価基であり

(式中、それぞれの $R^9$  は独立して水素、ハロ、ハロカルボニル、アミノカルボニル、ヒドロキシ $C_{1-4}$  アルキル、シアノ、カルボキシル、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルオキシ、 $C_{1-4}$  アルキルオキシ $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルオキシカルボニル、モノもしくはジ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノ、モノもしくは

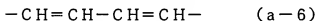
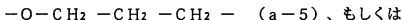
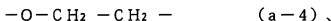
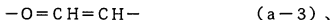
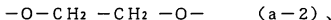
ジ (C<sub>1-4</sub> アルキル) アミノ C<sub>1-4</sub> アルキル、アリールである) ;

r および s はそれぞれ独立して 0、1、2、3、4 または 5 であり ;

t は 0、1、2 または 3 であり ;

それぞれの R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は独立してヒドロキシ、ハロ、シアノ、C<sub>1-6</sub> アルキル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、ヒドロキシ C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、アミノ C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、モノーもしくはジ (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノ、モノーもしくはジ (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノ C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、アリール、アリール C<sub>1-6</sub> アルキル、アリールオキシまたはアリール C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、ヒドロシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ C<sub>1-6</sub> アルキル、モノーもしくはジ (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノカルボニル、モノーもしくはジ (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノ C<sub>1-6</sub> アルキルであり ; または

フェニル環上で互いに隣接する 2 個の R<sup>1</sup> または R<sup>2</sup> 置換基は一緒になって式



の二価基を独立して形成してもよく ;

R<sup>3</sup> は水素、ハロ、C<sub>1-6</sub> アルキル、シアノ、ハロ C<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシ C<sub>1-6</sub> アルキル、シアノ C<sub>1-6</sub> アルキル、アミノ C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ C<sub>1-6</sub> アルキル、アミノカルボニル C<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、アリール、アリール C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ C<sub>1-6</sub> アルキル、モノーもしくはジ (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノ C<sub>1-6</sub> アルキルであり ;

または式



の基であり

(式中、 $R^{10}$ は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、アリール、アリール $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル $C_{1-6}$  アルキル、または式 $-Alk-OR^{13}$ もしくは $-Alk-NR^{14}R^{15}$ の基であり；

$R^{11}$ は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、アリールまたはアリール $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R^{12}$ は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、アリール、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル $C_{1-6}$  アルキル、アリール $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ、モノーもしくはジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、アミノカルボニル、アリールカルボニル、ハロ $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、アリール $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、

$C_{1-6}$  アルキルオキシ $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、モノーもしくはジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノカルボニル (ここで、アルキル部分は場合によりアリールまたは $C_{1-3}$  アルキルオキシカルボニルより独立して選ばれた1個もしくはそれ以上の置換基により置換されてもよい)、アミノカルボニルカルボニル、モノーもしくはジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ $C_{1-6}$  アルキルカルボニルまたは式 $-Alk-O-R^{13}$ もしくは $-Alk-NR^{14}R^{15}$ の基であり；

ここで $Alk$ は $C_{1-6}$  アルカンジイルであり；

$R^{13}$ は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル、アリールまたはアリール $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R^{14}$ は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、アリールまたはアリール $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R^{15}$ は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、アリールまたはアリール $C_{1-6}$  アルキルである)；

$R^4$  は式

【0023】

## 【化16】



(c-1),



(c-2),

## 【0024】

の基であり

(式中、R<sup>16</sup>は水素、ハロ、アリール、C<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ、アミノ、モノもしくはジ (C<sub>1-4</sub> アルキル) アミノ、ヒドロキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルチオC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルS (O) C<sub>1-6</sub> アルキルまたはC<sub>1-6</sub> アルキルS (O)<sub>2</sub> C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>16</sup>は式(c-1)または(c-2)のイミダゾール環内の窒素原子の1個に結合してもよく、この場合に、窒素と結合した場合のR<sup>16</sup>の意味は、水素、アリール、C<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルS (O) C<sub>1-6</sub> アルキルもしくはC<sub>1-6</sub> アルキルS (O)<sub>2</sub> C<sub>1-6</sub> アルキルに限定され；

R<sup>17</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル、アリールC<sub>1-6</sub> アルキル、トリフルオロメチルまたはジ (C<sub>1-4</sub> アルキル) アミノスルホンニルである)；

R<sup>5</sup>はC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシまたはハロであり；

アリールはフェニル、ナフタレニルまたはハロ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシもしくはトリフルオロメチルよりそれぞれ独立して選ばれた1個もしくはそれ以上の置換基で置換されたフェニルである。

## 【0025】

マンドレーク植物から抽出されるポドフィロトキシン(podophyllotoxin)は、小児科の白血病、肺の小細胞性癌腫、精巣腫瘍、ホジキン病、および大細胞リンパ腫を含む種々のヒト新生物に著しい治療活性を示す2種のグリコシドが開発された親化合物である。これらの誘導体は、化学名4'-デメチルエビポドフィロ

トキシシン-9-[4, 6-O-(R)-エチリデン-ベーターD-グルコピラノシド]を有するエトポシド(etoposide) (VP-16) および化学名4'-デメチルエポドフィロトキシシン-9-[4, 6-O-(R)-テニリデン-ベーターD-グルコピラノシド]を有するテニポシド(teniposide) (VM-26) と呼ばれる。これらの化合物は、DNAトポイソメラーゼI との相互作用または遊離基の形成によるDNA鎖の切れ目の導入を含む類似した作用機序を有する。しかし、エトポシドおよびテニポシドの両方共に、ある種の毒性副作用、特に骨髄抑制を受ける。

#### 【0026】

従って、腫瘍増殖に対する抗腫瘍性ポドフィロトキシシン誘導体の阻害効力を増加させそして患者への有害な毒性副作用の可能性を低下させるために抗腫瘍性ポドフィロトキシシン誘導体の低い投薬量の使用のための手段を提供する必要がある。

#### 【0027】

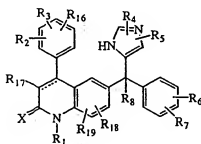
組み合わせ剤の個別の成分により示されるそれぞれの効果と比較して、腫瘍細胞増殖に対して有益な阻害効果を有する上記の形態の抗腫瘍性ポドフィロトキシシン誘導体とファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤との治療用組み合わせ剤を提供することが本発明の目的である。

#### 【0028】

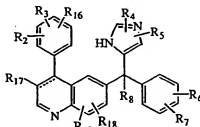
従って、本発明に従い、我々は抗腫瘍性ポドフィロトキシシン誘導体および上記の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)または(IX)のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、特に、式(I)、(II)または(III)の化合物：

#### 【0029】

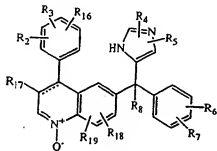
#### 【化17】



(I)



(II)



(III)

## 【0030】

それらの製薬学的に許容できる酸または塩基付加塩および立体化学的異性体形〔式中、

点線は任意の結合を表し；

Xは酸素または硫黄であり；

R<sup>1</sup> は、水素、C<sub>1-12</sub>アルキル、A<sup>r1</sup>、A<sup>r2</sup> C<sub>1-6</sub> アルキル、キノリニルC<sub>1-6</sub> アルキル、ピリジルC<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル、モノーもしくはジ(C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノC<sub>1-6</sub> アルキル、アミノC<sub>1-6</sub> アルキル、

または式-A<sup>1</sup>k<sup>1</sup>-C(=O)-R<sup>9</sup>、-A<sup>1</sup>k<sup>1</sup>-S(O)-R<sup>9</sup> もしくは-A<sup>1</sup>k<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>9</sup> の基であり

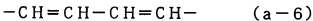
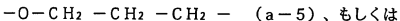
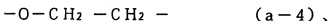
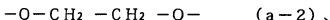
(式中A<sup>1</sup>k<sup>1</sup> はC<sub>1-6</sub> アルカンジイルであり；

R<sup>9</sup> はヒドロキシル、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、アミノ、C<sub>1-8</sub> アルキルアミノまたはC<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニルで置換されたC<sub>1-8</sub> アルキルアミノである)；

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> およびR<sup>16</sup> は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ



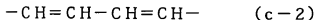
、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、アミノC<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、モノもしくはジ(C<sub>1-6</sub> アルキル)アミノC<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub> アルキル、Ar<sup>2</sup> オキシ、Ar<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、ヒドロキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、C<sub>2-6</sub> アルケニル、4、4-ジメチルオキサゾリルであり；または隣接する位置にある場合に、R<sup>2</sup> およびR<sup>3</sup> は一緒になって式



の二価基を形成してもよく；

R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> はそれぞれ独立して水素、ハロ、Ar<sup>1</sup>、C<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ、アミノ、ヒドロキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルS(O)C<sub>1-6</sub> アルキルまたはC<sub>1-6</sub> アルキルS(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>6</sup> およびR<sup>7</sup> はそれぞれ独立して水素、ハロ、シアノ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、Ar<sup>2</sup> オキシ、トリハロメチル、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ、ジ(C<sub>1-6</sub> アルキル)アミノであるか、または隣接する位置にある場合に、R<sup>6</sup> およびR<sup>7</sup> は一緒になって式



の二価基を形成してもよく；

R<sup>8</sup> は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、シアノ、ヒドロキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル、シアノC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル、カルボキシC<sub>1-6</sub> ア

ルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル、アミノC<sub>1-6</sub> アルキル、モノーもしくはジ  
(C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノC<sub>1-6</sub> アルキル、イミダゾリル、ハロC<sub>1-6</sub> アルキル、  
C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル、アミノカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル、ま  
たは式



の基であり

(式中、R<sup>10</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、A<sub>r</sub><sup>1</sup>、A<sub>r</sub><sup>2</sup> C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル、または  
式-A<sub>1</sub>k<sup>2</sup> -OR<sup>13</sup>もしくは-A<sub>1</sub>k<sup>2</sup> -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>の基であり；

R<sup>11</sup>は水素、C<sub>1-12</sub>アルキル、A<sub>r</sub><sup>1</sup> またはA<sub>r</sub><sup>2</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>12</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-16</sub>アルキルカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキ  
シカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノカルボニル、A<sub>r</sub><sup>1</sup>、A<sub>r</sub><sup>2</sup> C<sub>1-6</sub> アルキ  
ル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル、天然アミノ酸、A<sub>r</sub><sup>1</sup> カルボニ  
ル、A<sub>r</sub><sup>2</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、アミノカルボニルカルボニル、C<sub>1-6</sub> ア  
ルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、  
アミノカルボニル、ジ (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、ア  
ミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルアミノ、

または式-A<sub>1</sub>k<sup>2</sup> -OR<sup>13</sup>もしくは-A<sub>1</sub>k<sup>2</sup> -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>の基であり；

ここで、A<sub>1</sub>k<sup>2</sup> はC<sub>1-6</sub> アルカンジイルであり；

R<sup>13</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> ア  
ルキル、A<sub>r</sub><sup>1</sup> またはA<sub>r</sub><sup>2</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>14</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、A<sub>r</sub><sup>1</sup> またはA<sub>r</sub><sup>2</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>15</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、A<sub>r</sub><sup>1</sup> またはA<sub>r</sub><sup>2</sup>  
C<sub>1-6</sub> アルキルである)；

R<sup>17</sup>は水素、ハロ、シアノ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル  
、A<sub>r</sub><sup>1</sup> であり；

R<sup>18</sup>は水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシまたはハロであり；

R<sup>19</sup>は水素またはC<sub>1-6</sub> アルキルであり；

A<sub>r</sub><sup>1</sup> はフェニルまたはC<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシもしくはハロで置換されたフェニルであり；そして

A<sub>r</sub><sup>2</sup> はフェニルまたはC<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシもしくはハロで置換されたフェニルである]

の組み合わせ剤を提供する。

#### 【0031】

上記の組み合わせ剤は、本明細書中の以下では本発明に従う組み合わせ剤と呼ばれる。これらの組み合わせ剤は相乗効果を提供し、これによりこれらは組み合わせ剤の個別の成分の効果から期待されるよりも大きい好ましい治療効果を示す。

#### 【0032】

式 (I)、(II) および (III) において、R<sup>4</sup> または R<sup>5</sup> もイミダゾール環中の窒素原子の一つに結合していてもよい。この場合に、窒素上の水素は R<sup>4</sup> または R<sup>5</sup> により置換されそして窒素に結合した場合の R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> の意味は、水素、A<sub>r</sub><sup>1</sup>、C<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルS(O)C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルS(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> アルキルに限定される。

#### 【0033】

好ましくは、置換基 R<sup>18</sup> はキノリノン部分の5または7位に位置し、そして置換基 R<sup>19</sup> は、R<sup>18</sup> が7位にある場合に8位に位置する。

#### 【0034】

重要な化合物は、Xが酸素である式 (I) のこれらの化合物である。

#### 【0035】

別の重要な化合物は、二重結合を形成するように点線が結合を示す式 (I) のこれらの化合物である。

#### 【0036】

重要な化合物の別のグループは、R<sup>1</sup> が水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキ

ルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル、ジ(C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノC<sub>1-6</sub> アルキル、または式-AIk<sup>1</sup>-C(=O)-R<sup>9</sup>の基〔式中、Alk<sup>1</sup>がメチレンでありそしてR<sup>9</sup>がC<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニルで置換されたC<sub>1-8</sub> アルキルアミノである〕である式(I)のこれらの化合物である。

#### 【0037】

さらに別のグループの重要な化合物は、R<sup>3</sup>が水素またはハロであり；そしてR<sup>2</sup>がハロ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、トリハロメトキシまたはヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキルオキシである式(I)のこれらの化合物である。

#### 【0038】

重要な化合物のさらに別にグループは、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が隣接する位置にありそして一緒になって式(a-1)、(a-2)または(a-3)の二価基を形成する式(I)のこれらの化合物である。

#### 【0039】

重要な化合物のさらに別にグループは、R<sup>5</sup>が水素でありそしてR<sup>4</sup>が水素またはC<sub>1-6</sub> アルキルである式(I)のこれらの化合物である。

#### 【0040】

重要な化合物のさらに別にグループは、R<sup>7</sup>が水素であり；そしてR<sup>6</sup>がC<sub>1-6</sub> アルキルまたはハロ、好ましくはクロロ、特に4-クロロである式(I)のこれらの化合物である。

#### 【0041】

化合物の特別のグループは、R<sup>8</sup>が水素、ヒドロキシ、ハロC<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル、シアノC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル、イミダゾリル、または式-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>の基〔式中、R<sup>11</sup>が水素またはC<sub>1-12</sub> アルキルでありそしてR<sup>12</sup>が水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルオキシC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、または式-AIk<sup>2</sup>-O-R<sup>13</sup>の基〔式中、R<sup>13</sup>が水素もしくはC<sub>1-6</sub> アルキルである〕である式(I)のこれらの化合物である。

#### 【0042】

好ましい化合物は、 $R^1$  が水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキル、ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、または式  $-Alk^1-C(=O)-R^9$  の基〔式中、 $Alk^1$  がメチレンでありそして  $R^9$  が  $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニルで置換された  $C_{1-8}$  アルキルアミノである〕であり； $R^2$  がハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、トリハロメトキシ、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキルオキシまたは  $Ar^1$  であり； $R^3$  が水素であり； $R^4$  がイミダゾールの3位にある窒素に結合したメチルであり； $R^5$  が水素であり； $R^6$  がクロロであり； $R^7$  が水素であり； $R^8$  が水素、ヒドロキシ、ハロ  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、シアノ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル  $C_{1-6}$  アルキル、イミダゾリル、または式  $-NR^{11}R^{12}$  の基〔式中、 $R^{11}$  が水素または  $C_{1-12}$  アルキルでありそして  $R^{12}$  が水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、または式  $-Alk^2-O-R^{13}$  の基〔式中、 $R^{13}$  が  $C_{1-6}$  アルキルである〕である〕であり； $R^{17}$  が水素でありそして  $R^{18}$  が水素であるこれらの化合物である。

#### 【0043】

最も好ましい化合物は、

4- (3-クロロフェニル) -6- [ (4-クロロフェニル) ヒドロキシ (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] -1-メチル-2 (1H) -キノリノン、

6- [アミノ (4-クロロフェニル) -1-メチル-1H-イミダゾール-5-イルメチル] -4- (3-クロロフェニル) -1-メチル-2 (1H) -キノリノン、

6- [ (4-クロロフェニル) ヒドロキシ (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] -4- (3-エトキシフェニル) -1-メチル-2 (1H) -キノリノン、

6- [ (4-クロロフェニル) (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] -4- (3-エトキシフェニル) -1-メチル-2 (1H) -キノリノン・一塩酸塩一水和物、

6- [アミノ (4-クロロフェニル) (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] -4- (3-エトキシフェニル) -1-メチル-2 (1H) -キノリノン、

6-アミノ (4-クロロフェニル) (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] -1-メチル-4- (3-プロピルフェニル) -2 (1H) -キノリノン；それらの立体異性体形または製薬学的に許容できる酸または塩基付加塩、および

(+) -6- [アミノ (4-クロロフェニル) (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] -4- (3-クロロフェニル) -1-メチル-2 (1H) -キノリノン (WO 97/21701号の実験の部の表1中の化合物75)；またはその製薬学的に許容できる酸付加塩である。後者の化合物が特に好ましい。

。

#### 【0044】

本発明のさらに好ましい態様には、下記の制限の1項またはそれ以上が適用された式 (IX) の化合物が含まれる：

・  $X^1 - X^2 - X^3$  が、式  $(x-1)$ 、 $(x-2)$ 、 $(x-3)$ 、 $(x-4)$  または  $(x-9)$  [式中、それぞれの  $R^6$  が独立して水素、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルオキシカルボニル、アミノまたはアリールでありそして  $R^7$  が水素である] の三価基であり；

・  $Y^1 - Y^2$  が式  $(y-1)$ 、 $(y-2)$ 、 $(y-3)$  または  $(y-4)$  [式中、それぞれの  $R^9$  が独立して水素、ハロ、カルボキシル、 $C_{1-4}$  アルキルまたは  $C_{1-4}$  アルキルオキシカルボニルである] の三価基であり；

・  $r$  が0、1または2であり；

・  $s$  が0または1であり；

・  $t$  が0であり；

・  $R^1$  がハロ、 $C_{1-6}$  アルキルであるかまたはフェニル環上で互いにオルト位にある2個の  $R^1$  置換基が一緒になって式 (a-1) の二価基を独立して形成してもよく；

・  $R^2$  がハロであり；

- ・  $R^3$  がハロまたは式  $(b-1)$  もしくは  $(b-3)$  の基であり〔式中、  
 $R^{10}$  が水素または式  $-Alk-OR^{13}$  の基であり、  
 $R^{11}$  が水素であり；  
 $R^{12}$  が水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシまたはモノーもしくはジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ  $C_{1-6}$  アルキルカルボニルであり；  
 $Alk$  が  $C_{1-6}$  アルカンジオールでありそして  $R^{13}$  が水素である〕；
- ・  $R^4$  が式  $(c-1)$  または  $(c-2)$  の基であり〔式中、  
 $R^{16}$  が水素、ハロまたはモノーもしくはジ ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノであり；  
 $R^{17}$  が水素または  $C_{1-6}$  アルキルである〕；
- ・ アリールがフェニルである。

## 【0045】

化合物の特別のグループは、 $=X^1-X^2-X^3$  が、式  $(x-1)$ 、 $(x-2)$ 、 $(x-3)$ 、 $(x-4)$  または  $(x-9)$  の三価基であり、 $>Y^1-Y^2$  が式  $(y-2)$ 、 $(y-3)$  または  $(y-4)$  の三価基であり、 $r$  が0または1であり、 $s$  が1であり、 $t$  が0であり、 $R^1$  がハロ、 $C_{1-4}$  アルキルであるかまたは式  $(a-1)$  の二価基を形成し、 $R^2$  がハロまたは  $C_{1-4}$  アルキルであり、 $R^3$  が水素または式  $(b-1)$  もしくは  $(b-3)$  の基であり、 $R^4$  が式  $(c-1)$  または  $(c-2)$  の基であり、 $R^6$  が水素、 $C_{1-4}$  アルキルまたはフェニルであり、 $R^7$  が水素であり、 $R^9$  が水素または  $C_{1-4}$  アルキルであり、 $R^{10}$  が水素または  $-Alk-OR^{13}$  であり、 $R^{11}$  が水素でありそして  $R^{12}$  が水素または  $C_{1-6}$  アルキルカルボニルでありそして  $R^{13}$  が水素である、式 (IX) のこれらの化合物よりなる。

## 【0046】

好ましい化合物は、 $=X^1-X^2-X^3$  が式  $(x-1)$  または  $(x-4)$  の三価基であり、 $>Y^1-Y^2$  が式  $(y-4)$  の三価基であり、 $r$  が0または1であり、 $s$  が1であり、 $t$  が0であり、 $R^1$  がハロ、好ましくはクロロそして最も好ましくは3-クロロであり、 $R^2$  がハロ、好ましくは4-クロロまたは4-フル

オロであり、 $R^3$  が水素または式 (b-1) もしくは (b-3) の基であり、 $R^4$  が式 (c-1) または (c-2) の基であり、 $R^6$  が水素であり、 $R^7$  が水素であり、 $R^9$  が水素であり、 $R^{10}$  が水素であり、 $R^{11}$  が水素でありそして  $R^{12}$  が水素である、式 (IX) のこれらの化合物である。

#### 【0047】

別の好ましい化合物は、 $=X^1 - X^2 - X^3$  が式 (x-2)、(x-3) または (x-4) の三価基であり、 $>Y^1 - Y^2$  が式 (y-2)、(y-3) または (y-4) の三価基であり、r および s が 1 であり、t が 0 であり、 $R^1$  がハロ、好ましくはクロロ、そして最も好ましくは 3-クロロであるかまたは  $R^1$  が C<sub>1-4</sub> アルキル、好ましくは 3-メチルであり、 $R^2$  がハロ、好ましくはクロロ、最も好ましくは 4-クロロであり、 $R^3$  が式 (b-1) または (b-3) の基であり、 $R^4$  が式 (c-2) の基であり、 $R^6$  が C<sub>1-4</sub> アルキルであり、 $R^9$  が水素であり、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  が水素でありそして  $R^{12}$  が水素またはヒドロキシである式 (IX) のこれらの化合物である。

#### 【0048】

式 (IX) の最も好ましい化合物は、

7-[(4-フルオロフェニル)(1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-5-フェニルイミダゾ[1, 2-a]キノリン;

$\alpha$ -(4-クロロフェニル)- $\alpha$ -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-フェニルイミダゾ[1, 2-a]キノリン-7-メタノール;

5-(3-クロロフェニル)- $\alpha$ -(4-クロロフェニル)- $\alpha$ -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-イミダゾ[1, 2-a]キノリン-7-メタノール;

5-(3-クロロフェニル)- $\alpha$ -(4-クロロフェニル)- $\alpha$ -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]キノリン-7-メタンアミン;

5-(3-クロロフェニル)- $\alpha$ -(4-クロロフェニル)- $\alpha$ -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)テトラゾ[1, 5-a]キノリン-7-メタンアミン;



5-(3-クロロフェニル)- $\alpha$ -(4-クロロフェニル)-1-メチル- $\alpha$ -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]キノリン-7-メタノール;

5-(3-クロロフェニル)- $\alpha$ -(4-クロロフェニル)- $\alpha$ -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)テトラゾロ[1, 5-a]キノリン-7-メタンアミン;

5-(3-クロロフェニル)- $\alpha$ -(4-クロロフェニル)- $\alpha$ -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)テトラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-7-メタノール;

5-(3-クロロフェニル)- $\alpha$ -(4-クロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ- $\alpha$ -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)テトラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-7-メタノール;

5-(3-クロロフェニル)- $\alpha$ -(4-クロロフェニル)- $\alpha$ -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)テトラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-7-メタンアミン;

5-(3-クロロフェニル)- $\alpha$ -(4-クロロフェニル)-N-ヒドロキシ- $\alpha$ -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)テトラヒドロ[1, 5-a]キノリン-7-メタンアミン;

$\alpha$ -(4-クロロフェニル)- $\alpha$ -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-(3-メチルフェニル)テトラゾロ[1, 5-a]キノリン-7-メタンアミン; それらの製薬学的に許容できる酸付加塩および立体化学的異性体形である。

#### 【0049】

5-(3-クロロフェニル)- $\alpha$ -(4-クロロフェニル)- $\alpha$ -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)テトラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-7-メタンアミン、殊には(一)鏡像異性体、およびその製薬学的に許容できる酸付加塩が特に好ましい。

#### 【0050】

上記の定義および以下に使用されるところのハロは、フルオロ、クロロ、プロ

モおよびヨードを定義する。C<sub>1-6</sub> アルキルは、炭素原子1～6個を有する直鎖および分枝鎖状飽和炭化水素基、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルなどを定義する。C<sub>1-8</sub> アルキルは、C<sub>1-6</sub> アルキルで定義された直鎖および分枝鎖状飽和炭化水素基ならびに炭素原子7または8個を含有するこれらの高級同族体、例えばヘプチルまたはオクチルを包含する。C<sub>1-12</sub> アルキルは、この場合も同様にC<sub>1-8</sub> アルキルおよび炭素原子9～12個を含有するこれらの高級同族体、例えばノニル、デシウル、ウンデシル、ドデシルを包含する。C<sub>1-16</sub> アルキルは、この場合も同様にC<sub>1-12</sub> アルキルおよび炭素原子13～16個を含有するこれらの高級同族体、例えばトリデシル、テトラデシル、ペンタデシルおよびヘキサデシルを包含する。C<sub>2-6</sub> アルケニルは、1個の二重結合を含有しかつ炭素原子2～6個を有する直鎖および分枝鎖状炭化水素基、例えばエテニル、2-プロペニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニルなどを定義する。C<sub>1-6</sub> アルカンジイルは、炭素原子1～6個を有する二価の直鎖および分枝鎖状飽和炭化水素基、例えばメチレン、1, 2-エタンジイル、1, 3-プロパンジイル、1, 4-ブタンジイル、1, 5-ペンタンジイル、1, 6-ヘキサンジイルおよびこれらの分枝鎖状異性体を定義する。用語「C(=O)」はカルボニル基を指し、「S(O)」はスルホキシドそして「S(O)<sub>2</sub>」はスルホンを指す。用語「天然アミノ酸」は、アミノ酸のカルボキシル基と分子の残部のアミノ基との間で水分子を失って形成された共有アミド結合を介して結合された天然アミノ酸を指す。天然アミノ酸の例は、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、セリン、トレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、グルタミン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リシン、アルギニン、ヒスチジンである。

#### 【0051】

本明細書中に上記の製薬学的に許容できる酸または塩基付加塩は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)または(IX)の化合物を形成できる治療活性の非毒性酸および非毒性塩基付加塩の形態を含んでなることを意味する。塩基的特性を有する式(I)、(II

)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)または(IX)の化合物は、適当な酸を用いて該塩基形を処理してそれらの製薬学的に許容できる酸付加塩に転化できる。適当な酸は、例えば無機酸、例えばハロゲン化水素酸、例えば塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの酸、または有機酸、例えば酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、シユウ酸、マロン酸、コハク酸(すなわちブタン二酸)、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、パモン酸(pamoic acid)などの酸を含んでなる。

#### 【0052】

酸性の特性を有する式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)または(IX)の化合物は、適当な有機または無機の塩基を用いて該酸形を処理してそれらの製薬学的に許容できる塩基付加塩に転化してもよい。適当な塩基塩形は、例えばアンモニウム塩、アルカリおよびアルカリ土類金属塩、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム塩など、有機塩基との塩、例えばベンザチン、N-メチル-D-グルカミン、ヒドラバミン塩、およびアミノ酸、例えばアルギニン、リシンなどの塩を含んでなる。

#### 【0053】

酸または塩基付加塩という用語は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)または(IX)の化合物が形成できる水和物および溶剤付加形も含んでなる。このような形の例は、例えば水和物、アルコール和物などである。

#### 【0054】

本明細書中で以上に使用されたところの式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)または(IX)の化合物の立体化学的異性体形という用語は、結合の同一の連鎖により結合された同一の原子から構成されているが、しかし式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)または(IX)の化合物が有し

てもよい交換不可能な種々の三次元構造を有するすべての可能な化合物を定義する。別途に記載または指示しない限り、化合物の化学的名称は、該化合物が有するであろうすべての可能な立体化学的異性体形の混合物を包含する。該混合物は、該化合物の基本分子構造のすべてのジアステレオマーおよび／または鏡像異性体を含んでもよい。純粋の形またはたがいの混合状態の両方である式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)または(IX)の化合物のすべての立体化学的異性体形は、本発明の範囲内に包含されると意図される。

#### 【0055】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)または(IX)の化合物の一部は、これらの互変異性体形で存在してもよい。このような形は、上記の式中に明白には示されていないが、本発明の範囲内に含まれると意図される。

#### 【0056】

本明細書中で以後使用される場合には常に用語「式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)または(IX)の化合物」は、製薬学的に許容できる酸または塩基付加塩およびすべての立体異性体形も含むと意図される。

#### 【0057】

本発明に従う使用のために好ましい抗腫瘍性ボドフィロトキシン誘導体には、上記のエトボシドおよびテニボシドが含まれる。エトボシドは、例えばブリストル・マイヤーズ・スキップ(Bristol-Myers Squibb)から商品名ベペシド(VePesid)として商業的に入手でき、そして例えば欧州特許明細書第111058号に記載のようにしてまたはこれに類似する方法により調製してもよい。テニボシドは、例えばブリストル・マイヤーズ・スキップから商品名ブモン(Vumon)として商業的に入手でき、そして例えばPCT特許明細書93/02094号に記載のようにしてまたはこれに類似する方法により調製してもよい。その他の抗腫瘍性ボドフォロトキシン誘導体は、慣用の方法、例えばエトボシドおよびテニボシドに関して以上に記載の方法と類似の方法により調製してもよい。

## 【0058】

本発明は、例えば腫瘍細胞の増殖を阻害するための医学的治療に使用するための本発明に従う組み合わせ剤にも関する。

## 【0059】

本発明は、腫瘍細胞の増殖を阻害するための製薬学的組成物の調製のための本発明に従う組み合わせ剤の使用にも関する。

## 【0060】

本発明は、本発明に従う組み合わせ剤の有効量を患者に投薬することを含んでなるヒト患者内の腫瘍細胞の増殖を阻害する方法にも関する。

## 【0061】

本発明は、さらに、本発明に従う組み合わせ剤の有効量を投薬することによる、形質転換した細胞を含む細胞の異常な増殖を阻害するための方法を提供する。細胞の異常な増殖とは、正常な調節機序から独立した細胞増殖を呼ぶ（例えば接触阻害の欠失）。これは、（1）活性化されたras癌遺伝子を発現する腫瘍細胞（腫瘍）、（2）rasタンパク質が他の遺伝子の腫瘍形成性突然変異の結果として活性化されている腫瘍細胞、（3）異常なras活性化が起きる他の増殖性疾患の良性および悪性細胞、の異常な増殖を含む。さらに、ras癌遺伝子は、腫瘍細胞増殖への直接効果によるだけでなく、間接的に、すなわち腫瘍誘発性血管新生も促進することにより体内腫瘍の増殖に寄与することが文献中に示唆されている(Rak J. et al., Cancer Research, 55, 4575-4580, 1995)。従って、薬理学的ターゲティング突然変異体ras癌遺伝子は、腫瘍誘発性血管新生を阻害することにより、部分的に生体内の充実性腫瘍増殖を抑制できると考えられる。

## 【0062】

本発明は、本発明に従う組み合わせ剤の有効量を、かかる治療を必要とする患者、例えば哺乳動物（そしてさらに特定するとヒト）に投薬することにより腫瘍増殖を阻害する方法も提供する。特に、本発明は、本発明に従う組み合わせ剤の有効量の投薬による活性化ras癌遺伝子を発現する腫瘍の増殖阻害のための方法を提供する。阻害されるであろう腫瘍の例は、これらに限定はされないが、肺癌（例えば腺癌腫および非小細胞性肺癌を含む）、肝癌（例えば外分泌肝癌腫

のような脾癌腫)、結腸癌(例えば結腸腺癌および結腸腺腫のような結腸直腸癌腫)、リンパ球系統の造血腫瘍(例えば急性リンパ球白血病、B細胞リンパ腫、バーキット(Burkitt)リンパ腫)、骨髄性白血病(例えば急性骨髄性白血病(AML)、甲状腺小胞癌、骨髄形成異常症候群(MDS)、間葉起源の腫瘍(例えば繊維肉腫および横紋筋腫)、黒色腫、奇形癌腫、神経芽腫、神経膠腫、皮膚の良性腫瘍(例えば角化棘細胞腫)、乳癌腫(例えば進行した乳癌)、腎癌腫、卵巣癌腫、膀胱癌腫および表皮癌腫である。

#### 【0063】

本発明は、良性および悪性の両方の増殖性疾患を阻害するための方法も提供し、ここでrasタンパク質は、遺伝子内の腫瘍形成性突然変異の結果として異常に活性化され、すなわちras遺伝子自体は腫瘍形成性の形への腫瘍形成性突然変異への変異により活性化されず、ここで該阻害は、このような治療が必要な患者に対して、本発明に従う組み合わせ剤の有効量の投薬により達成される。例えば、良性増殖性障害神経繊維腫、またはチロシンキナーゼ癌遺伝子の突然変異または過剰発現のためにrasが活性化された腫瘍は、本発明に従う組み合わせ剤により阻害されるであろう。

#### 【0064】

抗腫瘍性ポドフィロトキシン誘導体およびファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、同時に(例えば別にまたは単一の組成物として)またはどのような順序で連続して投薬してもよい。後者の場合、2種の化合物は、有利なまたは相乗的な効果が達成されることを確実にするために十分な期間内および量および様式で投薬されうる。組み合わせ剤のそれぞれの成分のために好ましい投薬の方法および順序およびそれぞれの投薬量およびレジメンは、投薬される特定の抗腫瘍性ポドフィロトキシン誘導体およびファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、これらの投薬経路、治療されている特定の腫瘍および治療されている特定の宿主に依存することが認められる。最適の投薬の方法および順序および投薬量およびレジメンは、慣用の方法を用いそして本明細書中に記載の情報を参考として当該技術分野の熟練者により容易に決定できる。

#### 【0065】

ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、好ましくは $0.0001\text{mg}/\text{kg}$  (体重)  $\sim 100\text{mg}/\text{kg}$  (体重)、そして特に $0.001\text{mg}/\text{kg}$  (体重)  $\sim 10\text{mg}/\text{kg}$  (体重) の有効量を投薬される。さらに特定すると、成人患者に対しては、投薬量は、便利には $50\sim 500\text{mg}$ を一日二回、好ましくは $100\sim 400\text{mg}$ を一日二回および特に $300\text{mg}$ を一日二回の範囲内である。

#### 【0066】

抗腫瘍性ポドフィロトキシン誘導体は、体表面積の平方メートルあたり $30\sim 300\text{mg}$  ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )、例えば $50\sim 250\text{mg}/\text{m}^2$ の投薬量、特にエトポシドシンについては約 $35\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ 、そしてテニポシドについては約 $50\sim 250\text{mg}/\text{m}^2$ の投薬量を治療のコースあたりに有利に投薬される。これらの投薬量は、治療のコースあたりに例えば一回、二回またはそれ以上で投薬してもよく、これらは例えば7、14、21または28日毎で反復してもよい。

#### 【0067】

上記の範囲内の抗腫瘍性ポドフィロトキシン誘導体の投薬量と共に、7、14、21または28日間、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を $100$ または $200\text{mg}$ を一日二回の投薬量で投薬することが特に好ましい。

#### 【0068】

これらの有用な薬理学的特性を考慮して、本発明に従う組み合わせ剤の成分、すなわち抗腫瘍性ポドフィロトキシン誘導体とファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤とは、投薬のために種々の製薬学的形態に処方してもよい。成分は、個別の製薬学的組成物内に別々にでも、または両方の成分を含む単一の製薬学的組成物内に処方してもよい。ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤は、当該技術分野で公知の方法によりそして特に本明細書中に記載および引用することによって編入される公開特許明細書中に記載の方法に従って調製および製薬学的組成物に処方できる。式(I)、(II)および(III)の化合物について、適合する例はWO97/21701号中に見いだされる。式(IV)、(V)および(VI)の化合物は、WO97/16443号中に記載の方法を用いて

調製および処方でき、式(VII)および(VIII)の化合物は、WO98/40383号およびWO98/49157号に記載の方法に従い、そして式(IX)の化合物はWO00/39082号に記載の方法に従ってそれぞれ調製および処方できる。

#### 【0069】

従って、本発明は抗腫瘍性ボドフィロトキシン誘導体および式(I)のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を1種またはそれ以上の製薬学的キャリアーと一緒に含んでなる製薬学的組成物にも関する。本発明による使用のために製薬学的組成物を調製するために、有効成分として特定の化合物の治療的に有効な量を、塩基または酸付加塩形で、製薬学的に許容できるキャリアーとの緊密な混合物中で組み合わせし、このキャリアーは投薬のために望ましい製剤の形態に応じて多種多様な形態を取ってもよい。これらの製薬学的組成物は、望ましくは、経口、直腸、経皮投薬のため、または非経口注入によるために適する単位投薬剤形態である。例えば、経口投薬形態の組成物を調製する場合に、あらゆる通常の製薬学的媒体、例えば経口液剤、例えば懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤および溶液剤の場合には水、グリコール、油類、アルコールなど、または散剤、丸剤、カプセル剤および錠剤の場合には固体キャリアー、例えばデンプン、糖類、カオリン、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などを用いてもよい。これらの投薬を容易にするためには、錠剤およびカプセル剤が最も有利な経口の投薬単位形態であり、この場合に固体製薬学的キャリアーが明らかに用いられる。非経口組成物のためには、キャリアーは、例えば溶解性を促進するために他の成分を含んでもよいけれども、通常少なくとも大部分は滅菌水を含んでなることができる。例えば注入可能な溶液剤は、キャリアーが生理食塩水、グルコース溶液または生理食塩水とグルコース溶液との混合物を含んでるように調製してもよい。注入可能な懸濁剤は、適当な液状キャリアー、懸濁化剤等を用いて調製してもよい。経皮投薬に適する組成物の場合には、キャリアーは場合により浸透促進剤および/または適当な湿潤剤を、場合により少量の適当な性質の添加剤と組み合わせて含んでなり、これらの添加剤は皮膚に対していかなる顕著な有害効果も起こさないものである。該添加剤は、皮膚に対する投薬を容易にできても、および/または所望の組成物を



調製するために役立ってもよい。これらの組成物は、種々の方法、例えば経皮貼付剤、例えばスポットオン(spot-on)または軟剤(ointment)として投薬してもよい。

#### 【0070】

投薬の容易さおよび投薬量の均一性のために、上記の製薬学的組成物を投薬単位形態に処方すると特に有利である。本明細書中の詳細な説明および請求の範囲中に使用される投薬単位形態は、単位投薬として適する物理的に分離された単位を指し、それぞれの単位は、所要の製薬学的キャリアーと連携して所望の治療効果を生じるように算出された有効成分の事前に決定された量を含む。このような投薬単位形態の例は、錠剤(割線つきもしくはコーティング錠剤を包含する)、カプセル剤、丸剤、散剤包、カシエ剤、注入可能な液剤または懸濁剤、小さじ一杯量および大さじ一杯量など、および分離されたこれらの複合物である。

#### 【0071】

治療の過程を通じて適当な間隔で2、3、4回またはそれ以上の分割投薬量での本組み合わせ剤のそれぞれの成分の所要投薬量を投薬することが適当であろう。該分割投薬量は、単位投薬形あたりのそれぞれの有効成分を、例えばそれぞれの場合に独立して0.01~500mg、例えば0.1~200mgおよび特に1~100mgを含む単位投薬形態として処方してもよい。

#### 腫瘍増殖の阻害のための組み合わせ剤の実験的試験

本発明による組み合わせ剤は、文献、例えばリウら(Liu M. et al, Cancer Research, Vol. 58, No.21, 1 November 1998, 4947-4956ページ)に記載のHTB 177肺癌腫およびモアサーら(Moasser M. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. US A. Vol.95, 1369-1374ページ, February 1998)に記載の抗有糸分裂アッセイに記載の慣用のアッセイを用いて腫瘍増殖阻害におけるこれらの効力に関して試験してもよい。本発明に従う組み合わせ剤の抗腫瘍効果および組み合わせ剤の可能な相乗効果を決定するためのその他の生体外および生体内モデルは、WO98/54966号およびWO98/32114号中に記載されている。臨床における組み合わせ剤治療のための効力および可能な相乗効果を決定するための臨床モデルは、一般的に、「癌：腫瘍学の原理および実際」(Cancer: Principles and Prac

tice of Oncology, 第五版、Vincent T DeVita, Jr, Samuel Hellman, Steven A . Rosenberg, Lippincott-Raven 編集、Philadelphia, 1997)、特には第17章、342-346ページ中に記載されている。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inv. National Application No.

PC1/EP 01/02167

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/47 A61K31/70 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, CANCERLIT, EMBASE, PAJ, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with Indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 32114 A (SCHERING CORP) 1 July 1999 (1999-07-01) claims 1-10	1-14
Y	WO 00 01382 A (MERCK & CO., INC) 13 January 2000 (2000-01-13) page 83, line 23 -page 90, line 21 page 90, line 18	1-14
Y	WO 97 21701 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV; VENET MARC GASTON (FR); ANGBAUD PATRICK) 19 June 1997 (1997-06-19) abstract	1-14
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may show details on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the applicant but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" documents members of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
1 November 2001		20/11/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentbusch 2 NL - 2280 LV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 01 001 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Leherte, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.

PC1/EP 01/02167

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SCHELLENS J H M ET AL: "PHASE I AND PHARMACOLOGIC STUDY WITH THE NOVEL FARNESYLTRANSFERASE INHIBITOR (FTI) R15777" SHIPBUILDING AND SHIPPING RECORD, IP INDUSTRIAL PRESS LTD. LONDON, GB, vol. 40, March 1999 (1999-03), page 724 XP000952727 page 724	1-14
Y	WO 97 16443 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV ;ANGIBAUD PATRICK RENE (FR); SANZ GERARD) 9 May 1997 (1997-05-09) cited in the application abstract; claims	1-14
Y	WO 98 49157 A (FREYNE EDDY JEAN EDGARD ;JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE); ANGIBAUD P) 5 November 1998 (1998-11-05) cited in the application abstract; claims	1-14
Y	WO 98 40383 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV ;ANGIBAUD PATRICK RENE (FR); LIGNY YANNIC) 17 September 1998 (1998-09-17) cited in the application abstract; claims	1-14
Y,P	WO 00 39082 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV ;ANGIBAUD PATRICK RENE (FR); VENET MARC G) 6 July 2000 (2000-07-06) cited in the application abstract; claims	1-14
Y	WO 99 65494 A (EMBREY MARK W ;HOFFMAN JACOB M (US); MERCK & CO INC (US); PERLOW D) 23 December 1999 (1999-12-23) abstract page 73, line 27 -page 74, line 28	1-14

Form PCT/IB/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-14

Present claims 1-14 relate to an extremely large number of possible combinations. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the combinations claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the farnesyl transferase inhibitors and anti-tumor podophyllotoxin derivatives in claims 5, 6, 8 and 9, with due regard to the general idea underlying the application.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an international Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Info. Clonal Application No.

PC1/EP 01/02167

Parent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9932114	A 01-07-1999	AU 1907299 A BR 9814419 A CN 1284875 T EP 1041985 A1 WO 20003229 A WO 9932114 A1 ZA 9811734 A	12-07-1999 10-10-2000 21-02-2001 11-10-2000 22-08-2000 01-07-1999 21-06-1999
WO 0001382	A 13-01-2000	AU 4726799 A EP 1091736 A1 WO 0001382 A1	24-01-2000 18-04-2001 13-01-2000
WO 9721701	A 19-06-1997	AU 711142 B2 AU 7294896 A BG 62615 B1 BG 102458 A BR 9610745 A CN 1203598 A CZ 9801573 A3 EA 980443 A1 EE 9800146 A WO 9721701 A1 EP 0865440 A1 HR 960576 A1 HU 9900185 A2 JP 10511405 T KR 272676 B1 NO 980927 A NZ 320244 A PL 325962 A1 TR 9800825 T2 US 6037350 A US 6169096 B1	07-10-1999 03-07-1997 31-03-2000 30-06-1999 13-07-1999 30-12-1998 14-10-1998 29-10-1998 15-10-1998 19-06-1997 23-09-1998 28-02-1998 28-04-1999 04-11-1998 15-11-2000 08-06-1998 29-06-1999 17-08-1998 07-10-1998 21-08-1998 14-03-2000 02-01-2001
WO 9716443	A 09-05-1997	AU 712435 B2 AU 7493396 A CN 1200732 A CZ 9801272 A3 EA 980395 A1 WO 9716443 A1 EP 1106610 A1 EP 1019395 A1 HU 9802424 A2 JP 11514635 T NO 980928 A NZ 321576 A PL 328230 A1 SK 55698 A3 TR 9800720 T2 US 5968952 A	04-11-1999 22-05-1997 02-12-1998 16-12-1998 29-10-1998 09-05-1997 13-06-2001 19-07-2000 28-10-1999 14-12-1999 29-04-1998 28-05-1999 18-01-1999 11-02-1999 21-09-1998 19-10-1999
WO 9849157	A 05-11-1998	AU 738628 B2 AU 7646098 A BR 9809398 A CN 1252800 T WO 9849157 A1 EP 0977750 A1	20-09-2001 24-11-1998 13-06-2000 10-05-2000 05-11-1998 09-02-2000

Form PCT/ISA/210 (part of family annex) (July 1999)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 01/02167

Patent documents cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9849157	A		HU 0001122 A2	28-04-2001
			NO 995169 A	27-12-1999
			PL 336468 A1	19-06-2000
			SK 146199 A3	12-06-2000
			TR 9902606 T2	21-07-2000
			US 6177432 B1	23-01-2001
WO 9840383	A	17-09-1998	AU 7031898 A	29-09-1998
			BR 9808843 A	04-07-2000
			CN 1249753 T	05-04-2000
			WO 9840383 A1	17-09-1998
			EP 0970079 A1	12-01-2000
			HU 0001498 A2	28-11-2000
			JP 2001515487 T	18-09-2001
			NO 994268 A	08-11-1999
			PL 335518 A1	25-04-2000
			SK 121799 A3	16-05-2000
			TR 9902203 T2	21-12-1999
			US 6187786 B1	13-02-2001
WO 0039082	A	06-07-2000	AU 2795300 A	31-07-2000
			BR 9916827 A	16-10-2001
			WO 0039082 A2	06-07-2000
			EP 1140935 A2	10-10-2001
			NO 20013088 A	21-06-2001
WO 9965494	A	23-12-1999	AU 4562799 A	05-01-2000
			EP 1087770 A1	04-04-2001
			WO 9965494 A1	23-12-1999
			US 6172076 B1	09-01-2001

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (July 1999)

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.7	識別記号	F I	テーム (参考)
A 61 P 43/00	111 121	A 61 P 43/00	111 121
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF , BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, G M, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ , UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, B Z, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK , DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, J P, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR , LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, R O, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ , TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW		
Fターム (参考)	4C084 AA20 MA02 NA05 NA14 ZB261 ZB262 ZC022 ZC202 ZC752 4C086 AA01 AA02 BC38 CB05 EA11 GA07 MA02 MA04 NA05 NA14 ZB26 ZC02 ZC20 ZC75		